

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal contém 2 mg de cloridrato de doxorubicina numa formulação lipossômica peguilada.

ZOLSKETIL pegylated liposomal, uma formulação lipossômica, é o cloridrato de doxorubicina encapsulado em lipossomas com metoxipoli(etil)enoglicol (MPEG) ligado à superfície. Este processo é designado por peguilação e evita que os lipossomas sejam detetados pelo sistema mononuclear fagocítico (SMF), prolongando o tempo de circulação sanguínea.

Excipientes com efeito conhecido

Contém fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (proveniente de soja) – ver secção 4.3.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão para perfusão.

Uma dispersão translúcida, de cor vermelha, acondicionada num frasco para injetáveis transparente. Quando examinada em condições adequadas de visibilidade, deve ser praticamente isenta de partículas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ZOLSKETIL pegylated liposomal é indicado:

- Como monoterapia em doentes com cancro da mama metastizado, com um risco cardíaco aumentado.
- No tratamento de cancro do ovário em fase avançada nas mulheres em que um regime quimioterapêutico de primeira linha baseado em platina se revelou ineficaz.
- Em associação com o bortezomib, no tratamento do mieloma múltiplo progressivo em doentes que receberam pelo menos um tratamento prévio e que já foram submetidos ou não são elegíveis para transplante de medula óssea.
- No tratamento de sarcoma de Kaposi (SK) associado a SIDA em doentes com contagens de CD4 baixas (< 200 linfócitos CD4/mm³) e doença mucocutânea ou visceral extensa.

ZOLSKETIL pegylated liposomal pode ser utilizado como quimioterapia sistémica de primeira linha ou como quimioterapia de segunda linha em doentes com SK-SIDA, cuja doença progrediu sob quimioterapia sistémica combinada prévia, ou em doentes com intolerância a esta terapêutica, que tenha incluído, pelo menos, dois dos seguintes fármacos: alcaloides da vinca, bleomicina e doxorubicina padrão (ou outra antraciclina).

ZOLSKETIL pegylated liposomal é indicado em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

ZOLSKETIL pegylated liposomal deve ser apenas administrado sob supervisão de um oncologista qualificado, especializado na administração de agentes citotóxicos.

ZOLSKETIL pegylated liposomal possui propriedades farmacocinéticas únicas e não pode ser

utilizado, permutavelmente, com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.

Posologia

Cancro da mama/Cancro do ovário

ZOLSKETIL pegylated liposomal é administrado por via intravenosa numa dose de 50 mg/m², em intervalos de 4 semanas, desde que não se verifique progressão da doença e o doente continue a tolerar o tratamento.

Mieloma múltiplo

ZOLSKETIL pegylated liposomal é administrado numa dose de 30 mg/m² no dia 4 do regime de 3 semanas de bortezomib numa perfusão de 1 hora, imediatamente após a perfusão de bortezomib. O regime de bortezomib consiste em 1,3 mg/m² nos dias 1, 4, 8, e 11 cada 3 semanas. A dose deve ser repetida desde que os doentes respondam satisfatoriamente e tolerem o tratamento. A administração no dia 4 de ambos os medicamentos pode ser adiada até 48 horas segundo as necessidades médicas. As administrações de bortezomib deverão ter intervalos mínimos de 72 horas.

SK associado a SIDA

ZOLSKETIL pegylated liposomal é administrado por via intravenosa numa dose de 20 mg/m² em intervalos de duas a três semanas. Devem evitar-se intervalos inferiores a 10 dias, dada a impossibilidade de excluir a ocorrência de acumulação do fármaco e aumento da toxicidade. Recomenda-se o tratamento dos doentes durante um período de dois a três meses para se obter uma resposta terapêutica. Deve prosseguir-se o tratamento, conforme necessário, para manter uma resposta terapêutica.

Para todos os doentes

Se o doente apresentar sintomas ou sinais precoces de reação à perfusão (ver secções 4.4 e 4.8), tem de se interromper imediatamente a perfusão, instituir-se a pré-medicação apropriada (anti-histamínico e/ou corticosteroide de ação rápida) e reiniciar a perfusão a uma velocidade mais lenta.

Diretrizes relativas à modificação da dose de ZOLSKETIL pegylated liposomal

Para controlo de uma reação adversa, nomeadamente eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatite ou toxicidade hematológica, a dose pode ser reduzida ou atrasada. Os quadros a seguir apresentados contêm as diretrizes relativas à modificação da dose de ZOLSKETIL pegylated liposomal, secundária à ocorrência destes efeitos adversos. O grau de toxicidade nestas tabelas baseia-se nos critérios de toxicidade do Instituto Nacional de Oncologia, *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC).

Os quadros relativos à EPP (Quadro 1) e estomatite (Quadro 2) apresentam o esquema adotado para modificação da dose em ensaios clínicos no tratamento do cancro da mama ou do ovário (modificação do ciclo terapêutico recomendado de 4 semanas): caso se registem estas toxicidades em doentes com SK associado a SIDA, o ciclo terapêutico de 2 a 3 semanas recomendado pode ser modificado de forma semelhante.

O quadro relativo à toxicidade hematológica (Quadro 3) inclui o esquema adotado para modificação da dose em ensaios clínicos no tratamento de doentes exclusivamente com cancro da mama ou do ovário. A modificação da dose em doentes com SK-SIDA é apresentada segundo o Quadro 4.

Quadro 1. Eritrodisestesia palmo-plantar

	Semana após a dose anterior de doxorrubicina lipossomal peguilada		
Grau de toxicidade avaliado atualmente	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grau 1 (ligeiro eritema, edema ou	Repetir a dose salvo se	Repetir a dose salvo se	Diminuir a dose em 25 %; voltar ao intervalo de

descamação, não interferindo com as atividades diárias)	o doente apresentou previamente uma toxicidade cutânea de Grau 3 ou 4; nesse caso, aguardar mais uma semana	o doente apresentou previamente uma toxicidade cutânea de Grau 3 ou 4; nesse caso, aguardar mais uma semana	4 semanas
---	---	---	------------------

Grau 2 (eritema, descamação ou edema interferindo com, mas não impedindo a prática de atividades físicas normais; pequenas vesículas ou ulcerações de diâmetro inferior a 2 cm)	Aguardar mais uma semana	Aguardar mais uma semana	Diminuir a dose em 25 %; voltar ao intervalo de 4 semanas
Grau 3 (vesículas, ulceração ou edema interferindo com a marcha ou com as atividades diárias normais; não consegue usar o vestuário normal)	Aguardar mais uma semana	Aguardar mais uma semana	Excluir o doente
Grau 4 (processo local ou difuso responsável por complicações infecciosas, pela permanência no leito ou por hospitalização)	Aguardar mais uma semana	Aguardar mais uma semana	Excluir o doente

Quadro 2. Estomatite

	Semana após a dose anterior de doxorubicina lipossomal peguilada		
Grau de toxicidade avaliado atualmente	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grau 1 (úlceras não dolorosas, eritema ou ligeiro ardor)	Repetir a dose salvo se o doente apresentou previamente uma estomatite de grau 3 ou 4; nesse caso, aguardar mais uma semana	Repetir a dose salvo se o doente apresentou previamente uma estomatite de grau 3 ou 4; nesse caso, aguardar mais uma semana	Reduzir a dose em 25 %; voltar ao intervalo de 4 semanas ou excluir o doente após avaliação médica
Grau 2 (eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue comer)	Aguardar mais uma semana	Aguardar mais uma semana	Reduzir a dose em 25 %; voltar ao intervalo de 4 semanas ou excluir o doente após avaliação médica
Grau 3 (eritema doloroso, edema ou úlceras, mas não consegue comer)	Aguardar mais uma semana	Aguardar mais uma semana	Excluir o doente
Grau 4 (requer suporte parentérico ou entérico)	Aguardar mais uma semana	Aguardar mais uma semana	Excluir o doente

Quadro 3. Toxicidade hematológica (CTN ou plaquetas) – Tratamento de doentes com cancro da mama ou do ovário

GRAU	Contagem Total de Neutrófilos (CTN)	PLAQUETAS	MODIFICAÇÃO
-------------	--	------------------	--------------------

Grau 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Retomar o tratamento sem reduzir a dose.
Grau 2	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Aguardar que a CTN \geq 1.500 e as plaquetas \geq 75.000; repetir a dose sem a reduzir.
Grau 3	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Aguardar que a CTN \geq 1.500 e as plaquetas \geq 75.000; repetir a dose sem a reduzir.
Grau 4	< 500	< 25.000	Aguardar que a CTN \geq 1.500 e as plaquetas \geq 75.000; reduzir a dose em 25% ou manter a dose total com suporte com fator de crescimento.

Nos doentes com mieloma múltiplo tratados com a doxorrubicina lipossomal peguilada em associação com bortezomib e que apresentem EPP ou estomatite, a dose de doxorrubicina lipossomal peguilada deverá ser modificada como descrito nos Quadros 1 e 2 acima, respetivamente. O Quadro 4, abaixo, fornece o escalonamento seguido para outros ajustes posológicos no ensaio clínico efetuado, no tratamento de doentes com mieloma múltiplo tratados com a associação terapêutica de doxorrubicina lipossomal peguilada e bortezomib. Para informação mais detalhada sobre ajustes posológicos de bortezomib, ver o RCM de bortezomib.

Quadro 4. Ajustes posológicos da terapêutica combinada de doxorrubicina lipossomal peguilada + bortezomib – doentes com mieloma múltiplo

Estado do doente	Doxorrubicina lipossomal peguilada	Bortezomib
Febre \geq 38 °C e CTN < 1.000/mm ³	Não administre neste ciclo se antes do dia 4; se depois do dia 4, reduza a próxima dose em 25 %.	Reduza a próxima dose em 25 %.
Em qualquer dia da administração do medicamento, depois do dia 1 de cada ciclo: Contagem de plaquetas < 25.000/mm ³ Hemoglobina < 8 g/dl CTN < 500/mm ³	Não administre neste ciclo se antes do dia 4; se depois do dia 4 reduza a dose em 25 % nos ciclos seguintes, se o bortezomib for reduzido por toxicidade hematológica.*	Não administre; se 2 ou mais doses não forem administradas num ciclo, reduza a dose em 25 % nos ciclos seguintes.
Toxicidade não-hematológica de grau 3 ou 4, não relacionada com medicamentos.	Não administre até recuperação para grau < 2 e reduza a dose em 25 % para todas as doses subsequentes.	Não administre até recuperação para grau < 2 e reduza a dose em 25 % para todas as doses subsequentes.
Dor neuropática ou neuropatia periférica.	Sem ajustes posológicos.	Ver RCM do bortezomib.

* para mais informação sobre doses e ajustes posológicos de bortezomib, ver o RCM do bortezomib

Para doentes com SK-SIDA tratados com ZOLSKETIL pegylated liposomal, a toxicidade hematológica pode requerer a redução da dose, suspensão ou atraso da terapêutica. O tratamento com ZOLSKETIL pegylated liposomal tem de ser temporariamente suspenso nos doentes com contagem absoluta de neutrófilos < 1.000/mm³ e/ou contagem plaquetária < 50.000/mm³. Nos casos em que nos ciclos subsequentes a contagem absoluta de neutrófilos é < 1.000/mm³, deve administrar-se G-CSF (ou GM-CSF) como terapêutica concomitante para manter os níveis de contagem sanguínea.

Populações especiais

Compromisso hepático

A farmacocinética da doxorubicina lipossomal peguilada, determinada num pequeno número de doentes com níveis elevados de bilirrubina total, não difere da registada em doentes com níveis normais de bilirrubina total; no entanto, até obtenção de uma maior experiência, a posologia de doxorubicina lipossomal peguilada em doentes com função hepática comprometida deve ser reduzida, da forma a seguir indicada, com base na experiência obtida nos programas de ensaios clínicos no cancro da mama e do ovário: no início da terapêutica, se os níveis de bilirrubina oscilarem entre 1,2 – 3,0 mg/dl, a primeira dose deve ser reduzida em 25%. Se o nível de bilirrubina for > 3,0 mg/dl, a primeira dose deve ser reduzida em 50%. Se o doente tolerar a primeira dose sem registar qualquer aumento dos níveis de bilirrubina sérica ou das enzimas hepáticas, a dose no ciclo 2 poderá ser aumentada para o nível posológico seguinte, i.e., se a primeira dose tiver sido reduzida em 25%, poderá ser elevada para a dose total no ciclo 2; se a primeira dose tiver sido reduzida em 50 %, poderá ser elevada para 75% da dose total no ciclo 2. Nos ciclos subsequentes, a posologia pode ser aumentada até à dose total, caso seja tolerada. A doxorubicina lipossomal peguilada pode ser administrada a doentes com metástases hepáticas e que apresentem uma elevação concomitante dos níveis de bilirrubina e das enzimas hepáticas até 4 vezes o limite superior do normal. Antes da administração de doxorubicina lipossomal peguilada, deve proceder-se à avaliação da função hepática utilizando os testes laboratoriais clínicos convencionais, nomeadamente TGP/TGO, fosfatase alcalina e bilirrubina.

Compromisso renal

Dado que a doxorubicina é metabolizada pelo fígado e excretada pela biliar, não é necessário alterar as doses. Os dados farmacocinéticos da população (no intervalo de depuração de creatinina testada de 30 – 156 ml/min) demonstram que a depuração de doxorubicina não é influenciada pela função renal. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com uma depuração de creatinina inferior a 30 ml/min.

Doentes com SK associado a SIDA esplenetomizados

Dada a ausência de experiência com ZOLSKETIL pegylated liposomal em doentes que foram submetidos a esplenectomia, não se recomenda o seu uso nestes doentes.

População pediátrica

A experiência em crianças é limitada. Não se recomenda a utilização de ZOLSKETIL pegylated liposomal em doentes com menos de 18 anos de idade.

Idosos

Uma análise baseada na população demonstra que, nos limites etários ensaiados (21 – 75 anos de idade), não se verificam alterações significativas da farmacocinética da doxorubicina.

Modo de administração

ZOLSKETIL pegylated liposomal é administrado por perfusão intravenosa. Para informações adicionais sobre a preparação e precauções especiais de manuseamento (ver secção 6.6).

A doxorubicina lipossomal peguilada não pode ser administrada na forma de injeção em bólus ou de solução não diluída. Recomenda-se que o sistema de perfusão de doxorubicina lipossomal peguilada esteja ligado através da porta lateral de uma perfusão intravenosa de solução de glucose de 50 mg/ml (5%), de forma a obter uma diluição adicional e minimizar o risco de trombose e extravasamento. A perfusão pode ser administrada através de uma veia periférica. Não utilizar filtros no sistema de perfusão. A doxorubicina lipossomal peguilada não pode ser administrada pela via intramuscular ou subcutânea (ver secção 6.6.).

Para doses < 90 mg: diluir a doxorubicina lipossomal peguilada em 250 ml de uma solução para perfusão de glucose de 50 mg/ml (5%).

Para doses ≥ 90 mg: diluir a doxorubicina lipossomal peguilada em 500 ml de uma solução para perfusão de glucose de 50 mg/ml (5%).

Cancro da mama/cancro do ovário/mieloma múltiplo

Para minimizar o risco de reações à perfusão, a dose inicial deve ser administrada numa velocidade

igual ou inferior a 1 mg/minuto. Caso não se observem reações à perfusão, as perfusões de doxorubicina lipossomal peguilada subsequentes poderão ser administradas ao longo de um período de 60 minutos.

Nos doentes que sofrem reações à perfusão, o método de perfusão deve ser modificado da seguinte forma:

deve ser efetuada a perfusão lenta de 5% da dose total ao longo dos primeiros 15 minutos. Caso seja tolerada sem reação, a velocidade da perfusão pode ser duplicada nos 15 minutos seguintes. Caso esta seja tolerada, a perfusão poderá ser completada ao longo da hora seguinte, perfazendo uma duração total de perfusão de 90 minutos.

SK associada a SIDA

A dose de doxorubicina lipossomal peguilada deve ser diluída em 250 ml de uma solução para perfusão de glucose de 50 mg/ml (5%) e administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, amendoim ou soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A doxorubicina lipossomal peguilada não pode ser utilizada no tratamento do SK-SIDA quando este possa ser eficazmente tratado com uma terapêutica tópica ou com interferão alfa sistémico.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido a diferenças nos perfis farmacocinéticos e esquemas posológicos, a doxorubicina lipossomal peguilada não deve ser utilizada permutavelmente com outras formulações de cloridrato de doxorubicina.

Toxicidade cardíaca

Recomenda-se que todos os doentes sob tratamento com doxorubicina lipossomal peguilada sejam submetidos, por rotina, a uma monitorização frequente por ECG. As alterações electrocardiográficas transitórias, tal como aplanamento da onda T, depressão do segmento S-T e arritmias benignas, não são consideradas indicações mandatórias para a suspensão da terapêutica com doxorubicina lipossomal peguilada. No entanto, a redução do complexo QRS é considerada mais indicativa de toxicidade cardíaca. Na eventualidade de ocorrer esta alteração, terá de ser considerada a hipótese de realizar o teste mais rigoroso para despiste de lesão do miocárdio induzida por antraciclina i.e., uma biópsia endomiocárdica.

A determinação da fração de ejeção ventricular esquerda por ecocardiografia ou, de preferência, por Angiografia de Múltipla Entrada (MUGA), constitui um método mais específico do que o ECG para avaliação e monitorização da função cardíaca. Estes métodos têm de ser aplicados, por rotina, antes do início da terapêutica com doxorubicina lipossomal peguilada e repetidos periodicamente durante o tratamento. A avaliação da função ventricular esquerda é considerada mandatória antes de cada administração adicional de doxorubicina lipossomal peguilada que exceda uma dose cumulativa total de antraciclina de 450 mg/m².

Os testes de avaliação e métodos atrás mencionados, utilizados na monitorização da função cardíaca durante a terapêutica com antraciclina, devem ser aplicados de acordo com a seguinte sequência: monitorização por ECG, determinação da fração de ejeção ventricular esquerda, biópsia endomiocárdica. No caso dos resultados de uma destas provas indicarem a possível existência de uma lesão cardíaca associada à terapêutica com doxorubicina lipossomal peguilada, o benefício decorrente da terapêutica continuada tem de ser cuidadosamente ponderado em relação ao risco de lesão do miocárdio.

O tratamento com doxorubicina lipossomal peguilada só deve ser administrado a doentes com

patologia cardíaca que necessitem de tratamento nos casos em que os benefícios do tratamento compensem os riscos para o doente.

O tratamento com doxorubicina lipossomal peguilada deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca.

Sempre que exista suspeita de cardiomiopatia, i.e. nos casos em que se observa uma redução substancial da fração de ejeção ventricular esquerda em relação aos valores pré-tratamento e/ou em que a fração de ejeção ventricular esquerda é inferior a um valor relevante para o prognóstico (por ex. < 45%), pode ser considerada a realização de biópsia endomiocárdica, sendo necessário ponderar cuidadosamente a relação entre o benefício obtido com a terapêutica continuada e o risco de desenvolver uma lesão cardíaca irreversível.

Pode ocorrer subitamente insuficiência cardíaca congestiva por cardiomiopatia, sem alterações prévias do ECG, a qual poderá persistir várias semanas após a suspensão da terapêutica.

Os doentes tratados previamente com outras antraciclina têm de ser mantidos sob vigilância. A dose total de cloridrato de doxorubicina tem também de tomar em consideração qualquer terapêutica prévia (ou concomitante) com compostos cardiotóxicos, tal como outras antraciclina/antraquinona ou, por ex., 5-fluorouracilo. Pode também ocorrer toxicidade cardíaca com doses cumulativas de antraciclina inferiores a 450 mg/m² em doentes com irradiação prévia do mediastino ou em doentes submetidos a uma terapêutica concomitante com ciclofosfamida.

O perfil de segurança cardíaco após o regime posológico recomendado no cancro da mama e do ovário (50mg/m²) é semelhante ao perfil observado com 20 mg/m² em doentes com SK-SIDA (ver secção 4.8).

Mielossupressão

Muitos doentes tratados com doxorubicina lipossomal peguilada apresentam, inicialmente, mielossupressão devido a diversos fatores, tais como a sua doença por VIH, a administração concomitante ou prévia de numerosos medicamentos ou a tumores envolvendo a medula óssea. O ensaio principal realizado em doentes com cancro do ovário, tratadas com uma dose de 50 mg/m², revelou que a mielossupressão foi geralmente de natureza ligeira a moderada e reversível e não esteve associada a episódios de infeção neutropénica ou sépsis. Foi, além disso, comprovado, num ensaio clínico controlado de doxorubicina lipossomal peguilada vs. topotecan, que a incidência de sepsis relacionada com o tratamento foi substancialmente menor nas doentes com cancro do ovário tratadas com doxorubicina lipossomal peguilada do que no grupo tratado com topotecano. De forma similar, num ensaio clínico de primeira linha foi observada uma incidência baixa de mielossupressão em doentes com cancro da mama metastizado que receberam doxorubicina lipossomal peguilada. Ao contrário da experiência obtida em doentes com cancro da mama ou do ovário, a mielossupressão parece ser uma reação adversa limitante da dose em doentes com SK-SIDA (ver secção 4.8). Dado o potencial de supressão da medula óssea, têm de ser realizados hemogramas periódicos e frequentes durante o curso terapêutico com doxorubicina lipossomal peguilada e pelo menos antes da administração de cada dose de doxorubicina lipossomal peguilada.

A mielossupressão grave e persistente pode dar origem a superinfeção ou hemorragia.

Os estudos clínicos controlados, realizados em doentes com SK-SIDA em relação a um regime de bleomicina/vincristina, demonstraram que as infeções oportunistas eram aparentemente mais frequentes durante o tratamento com doxorubicina lipossomal peguilada. Os doentes e os médicos têm de estar conscientes desta maior incidência e adotar as medidas de precaução adequadas.

Neoplasias malignas hematológicas secundárias

Da mesma forma que com outros agentes antineoplásicos prejudiciais para o ADN, as leucemias secundárias mielóides agudas e as mielodisplasias foram reportadas em doentes que receberam o tratamento combinado com doxorubicina. Por conseguinte, qualquer doente tratado com doxorubicina lipossomal peguilada deve ser mantido sob supervisão hematológica.

Neoplasias orais secundárias

Foram notificados casos muito raros de neoplasia oral secundária em doentes com exposição prolongada (superior a um ano) à doxorrubicina lipossomal peguilada ou que receberam uma dose cumulativa de doxorrubicina lipossomal peguilada superior a 720 mg/m². Foram diagnosticados casos de neoplasia oral secundária quer durante o tratamento com doxorrubicina lipossomal peguilada, quer no período de até 6 anos após a última dose. Os doentes devem ser examinados em intervalos regulares para detetar a presença de ulceração oral ou qualquer desconforto oral que possa ser indicativo de neoplasia oral secundária.

Reações associadas à perfusão

Reações associadas à perfusão, graves e algumas vezes potencialmente fatais, caracterizadas por reações do tipo alérgico ou anafilatoide, com sintomas que incluem asma, rubor, exantema urticárico, dor no tórax, febre, hipertensão, taquicardia, prurido, sudção, dispneia, edema facial, calafrios, lombalgias, sensação de aperto no tórax e garganta e/ou hipotensão podem ocorrer dentro de minutos após o início da perfusão de doxorrubicina lipossomal peguilada. Muito raramente foram também observadas convulsões relacionadas com reações à perfusão (ver secção 4.8). A suspensão temporária da perfusão resolve geralmente estes sintomas sem necessidade de uma terapêutica adicional. No entanto, medicamentos para o tratamento destes sintomas (ex.: anti-histamínicos, corticosteroides, adrenalina e anticonvulsivos), bem como equipamento de emergência, deverão estar disponíveis para utilização imediata. Em quase todos os doentes, é possível retomar o tratamento após a resolução de todos os sintomas sem que se verifique recorrência. Só em casos raros se verifica recorrência das reações à perfusão após o primeiro ciclo terapêutico. Para minimizar o risco de reações associadas à perfusão, a dose inicial não deve ser administrada a uma velocidade superior a 1 mg/minuto (ver secção 4.2).

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)

A EPP caracteriza-se por erupções cutâneas maculares eritematosas dolorosas. Em doentes que apresentam este efeito, este é geralmente observado após dois ou três ciclos de tratamento. Normalmente a melhoria ocorre em 1-2 semanas e, em alguns casos, a resolução completa pode demorar até 4 semanas ou mais. Para o tratamento e profilaxia da EPP têm sido utilizadas piridoxina numa dose de 50-150 mg por dia e corticosteroides, embora estas terapêuticas não tenham sido avaliadas em ensaios clínicos de fase III. Outras estratégias para prevenir e tratar a EPP incluem manter as mãos e os pés frios, expondo-os a água fria (imersão, banhos ou natação), evitar calor/água quente excessivos e mantê-los arejados (não usar meias, luvas ou sapatos apertados). A EPP parece estar relacionada principalmente com o regime posológico, e pode ser atenuada prolongando 1-2 semanas o intervalo entre as doses (ver secção 4.2). No entanto, esta reação pode ser grave e debilitante em alguns doentes e pode ser necessária a suspensão do tratamento (ver secção 4.8).

Doença pulmonar intersticial (DPI)

A doença pulmonar intersticial (DPI), que pode ter um início agudo, foi observada em doentes sob tratamento com doxorrubicina lipossómica peguilada, incluindo casos fatais (ver secção 4.8). Se os doentes tiverem um agravamento dos sintomas respiratórios, como dispneia, tosse seca e febre, Zolsketil pegylated liposomal deve ser interrompido e o doente deve ser examinado imediatamente. Se a DPI for confirmada, Zolsketil pegylated liposomal deve ser descontinuado e o doente deve ser tratado de forma adequada.

Extravasamento

Embora tenham sido notificados muito raramente casos de necrose local na sequência de extravasamento, considera-se que a doxorrubicina lipossomal peguilada é uma substância irritante. Os estudos realizados em animais indicam que a administração de cloridrato de doxorrubicina como formulação lipossómica reduz o potencial de lesão por extravasamento. Se surgirem quaisquer sinais ou sintomas de extravasamento (por ex., picadas, eritema) interrompa imediatamente a perfusão e reinicie numa outra veia. A aplicação de gelo no local do extravasamento durante cerca de 30 minutos poderá ser útil no alívio da reação local. A doxorrubicina lipossomal peguilada não pode ser administrada por via intramuscular ou subcutânea.

Doentes diabéticos

A doxorubicina lipossomal peguilada contém sacarose e a dose é administrada numa solução para perfusão intravenosa de glucose de 50 mg/ml (5%).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Para reações adversas frequentes que requerem modificação ou descontinuação da dose ver secção 4.8.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com doxorubicina lipossomal peguilada, embora tenham sido efetuados ensaios de combinação de fase II com agentes quimioterapêuticos convencionais em doentes com neoplasias malignas ginecológicas. Deve ter-se precaução durante o uso concomitante com medicamentos que apresentam, reconhecidamente, interação com o cloridrato de doxorubicina padrão. A doxorubicina lipossomal peguilada, à semelhança de outras preparações de cloridrato de doxorubicina, pode potenciar a toxicidade de outras terapêuticas antineoplásicas. Durante ensaios clínicos, não foram observados quaisquer novos casos de toxicidade aditiva em doentes com tumores sólidos (incluindo cancro da mama e do ovário) submetidos a um tratamento concomitante com ciclofosfamida ou taxanos. Em doentes com SIDA, têm sido referidos, com o cloridrato de doxorubicina padrão, casos de exacerbação de cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida e potenciação da hepatotoxicidade da 6-mercaptopurina. Tem de se ter precaução ao administrar simultaneamente quaisquer outros fármacos citotóxicos, em especial fármacos mielotóxicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Devido ao potencial genotóxico do cloridrato de doxorubicina (ver secção 5.3), as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com doxorubicina lipossomal peguilada e durante 8 meses após a conclusão do tratamento. Recomenda-se que os homens utilizem métodos contraceptivos eficazes e que não concebam enquanto estiverem a receber doxorubicina lipossomal peguilada e durante 6 meses após a conclusão do tratamento.

Gravidez

Existe suspeita de que o cloridrato de doxorubicina possa causar anomalias congénitas quando administrado durante a gravidez. Assim, a doxorubicina lipossomal peguilada não deverá ser utilizada durante a gravidez a não ser quando estritamente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se a doxorubicina lipossomal peguilada é excretada no leite humano. Dado que muitos fármacos, incluindo as antraciclina, são excretados no leite humano e dado o potencial para reações adversas graves nos lactentes amamentados, é necessário que as mães suspendam a amamentação antes de iniciar o tratamento com doxorubicina lipossomal peguilada. Os especialistas em saúde recomendam que, em quaisquer circunstâncias, as mulheres infetadas com VIH não devem amamentar, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

O efeito do cloridrato de doxorubicina na fertilidade humana não foi ainda estabelecido (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da doxorubicina lipossomal peguilada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, em estudos clínicos feitos até à data foram referidos casos pouco frequentes (< 5%) de tonturas e sonolência associados à administração de doxorubicina lipossomal peguilada. Doentes que sofram estes efeitos têm de evitar conduzir veículos e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram neutropenia, náuseas, leucopenia, anemia e fadiga.

As reações adversas graves (reações adversas de grau 3/4 que ocorreram em $\geq 2\%$ dos doentes) foram neutropenia, EPP, leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, fadiga, diarreia, vômitos, náuseas, pirexia, dispneia e pneumonia. As reações adversas graves notificadas com menos frequência incluem pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, dor abdominal, infecção por citomegalovírus, incluindo coriorretinite por citomegalovírus, astenia, paragem cardíaca, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, embolismo pulmonar, tromboflebite, trombose venosa, reação anafilática, reação anafilatoide, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson.

Lista tabelada de reações adversas

O Quadro 5 resume as reações adversas medicamentosas que ocorreram em 4.231 doentes a receber doxorrubicina lipossomal peguilada para o tratamento do cancro da mama, cancro do ovário, mieloma múltiplo e SK associado a SIDA. As reações adversas pós-comercialização também se encontram descritas, conforme indicado por “b”. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muito raros ($<1/10.000$) e desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade, quando relevante.

Quadro 5. Reações adversas em doentes tratados com doxorrubicina peguilada lipossômica

Classes de sistemas de órgãos	Frequência Todos os graus	Reações adversas medicamentosas
Infecções e infestações	Frequentes	Sépsis
		Pneumonia
		Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		Infeção por citomegalovírus, incluindo coriorretinite por citomegalovírus
		Infeção por complexo <i>Mycobacterium avium</i>
		Candidíase
		Herpes zoster
		Infeção do trato urinário
		Infeção
		Infeção do trato respiratório superior
		Candidíase oral
		Foliculite
		Faringite
		Nasofaringite
	Pouco frequentes	Herpes simplex
		Infeção fúngica
	Raros	Infeção oportunista (incluindo <i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Isospora</i> , <i>Legionella</i> , <i>Microsporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Tuberculosis</i>) ^a
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Desconhecidos	Leucemia mieloide aguda ^b
		Síndrome mielodisplásica ^b
		Neoplasia oral ^b
Doenças do sangue e do	Muito frequentes	Leucopenia

sistema linfático		Neutropenia
		Linfopenia
		Anemia (incluindo anemia hipocrômica)
	Frequentes	Trombocitopenia
		Neutropenia febril
	Pouco frequentes	Pancitopenia
		Trombocitose
Doenças do sistema imunitário	Raros	Insuficiência da medula óssea
	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
		Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raros	Reação anafilactoide
	Muito frequentes	Redução do apetite
	Frequentes	Caquexia
		Desidratação
		Hipocaliemia
		Hiponatremia
		Hipocalcemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Hipercaliemia
		Hipomagnesemia
	Frequentes	Estado confusional
		Ansiedade
		Depressão
Doenças do sistema nervoso		Insônia
	Frequentes	Neuropatia periférica
		Neuropatia sensitiva periférica
		Neuralgia
		Parestesia
		Hipostesia
		Disgeusia
		Cefaleias
		Letargia
		Tonturas
	Pouco frequentes	Polineuropatia
		Convulsão
		Síncope
		Disestesia
		Sonolência
Afeções oculares	Frequentes	Conjuntivite
	Pouco frequentes	Visão turva
		Hipersecreção lacrimal
	Raros	Retinite
Cardiopatias ^a	Frequentes	Taquicardia
	Pouco frequentes	Palpitações
		Paragem cardíaca
		Insuficiência cardíaca
		Insuficiência cardíaca congestiva
		Cardiomiopatia
		Cardiotoxicidade
	Raros	Arritmia ventricular
		Bloqueio do ramo direito
		Perturbação da condução
		Bloqueio auriculoventricular
		Cianose
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
		Hipotensão

		Afrontamento
	Pouco frequentes	Embolia pulmonar
		Necrose no local de perfusão (incluindo necrose dos tecidos moles e necrose cutânea)
		Flebite
		Hipotensão ortostática
	Raros	Tromboflebite
		Trombose venosa
		Vasodilatação
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
		Dispneia de esforço
		Epistaxe
		Tosse
	Pouco frequentes	Asma
		Desconforto torácico
	Raros	Aperto da garganta
Doenças gastrointestinais	Desconhecidos	Doença pulmonar intersticial
	Muito frequentes	Estomatite
		Náuseas
		Vômitos
		Diarreia
		Obstipação
	Frequentes	Gastrite
		Estomatite aftosa
		Ulceração oral
		Dispepsia
		Disfagia
		Esofagite
		Dor abdominal
		Dor no abdômen superior
		Dor na boca
		Boca seca
	Pouco frequente	Flatulência
		Gengivite
	Raros	Glossite
		Ulceração labial
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ^a
		Erupção cutânea (incluindo eritematosa, maculopapular e papular)
	Frequentes	Esfoliação da pele
		Vesículas
		Pele seca
		Eritema
		Prurido
		Hiperidrose
		Hiperpigmentação cutânea
	Pouco frequentes	Dermatite
		Dermatite esfoliativa
		Acne
		Úlcera cutânea
		Dermatite alérgica
		Urticária
		Descoloração da pele
		Petéquias
		Alteração da pigmentação

		Afeção das unhas
	Raros	Necrólise epidérmica tóxica
		Eritema multiforme
		Dermatite bolhosa
		Queratose liquenoide
	Desconhecido	Síndrome de Stevens-Johnson ^b
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética (incluindo dor torácica musculoesquelética, dorsalgia, dor nas extremidades)
	Frequentes	Espasmos musculares
		Mialgia
		Artralgia
		Dor óssea
	Pouco frequentes	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Disúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Dor mamária
	Raros	Infeção vaginal
		Eritema escrotal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Pirexia
		Fadiga
	Frequentes	Reação associada a perfusão
		Dor
		Dor torácica
		Estado gripal
		Arrepios
		Inflamação da mucosa
		Astenia
		Mal-estar geral
		Edema
		Edema periférico
	Pouco frequentes	Extravasamento no local de administração
		Reação no local de injeção
		Edema facial
		Hipertermia
	Raros	Anomalia da membrana mucosa
Exames complementares e de diagnóstico	Frequentes	Diminuição de peso
	Pouco frequentes	Diminuição da fração de ejeção
	Raros	Teste anormal da função hepática (incluindo bilirrubinemia aumentada, alanina aminotransferase aumentada e aspartato aminotransferase aumentada)
		Creatinina aumentada no sangue
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Fenómeno de radiorreativação ^a

^a Ver descrição das reações adversas selecionadas

^b Reação adversas pós-comercialização

Descrição das reações adversas selecionadas

Eritrodisestesia palmo-plantar

O efeito indesejável mais frequente notificado nos ensaios clínicos da mama/ovário foi a eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). A incidência global de EPP notificada foi 41,3 % e 51,1 % nos ensaios clínicos do ovário e mama, respetivamente. Estes efeitos foram maioritariamente ligeiros, com casos graves (grau 3) relatados em 16,3 % e 19,6 % dos doentes. A incidência notificada de casos

potencialmente fatais (grau 4) foi < 1 %. A EPP resultou pouco frequentemente na suspensão permanente do tratamento (1,9 % e 10,8 %). A EPP foi notificada em 16 % dos doentes com mieloma múltiplo tratados com terapêutica combinada de doxorrubicina lipossomal peguilada e bortezomib. A EPP de Grau 3 foi notificada em 5 % dos doentes. Não foi notificada EPP de Grau 4. A taxa de EPP foi substancialmente menor na população SK-SIDA (1,3 % todos os graus, 0,4 % EPP de grau 3, nenhum EPP de grau 4). Ver secção 4.4.

Infeções oportunistas

Nos estudos clínicos de doxorrubicina lipossomal peguilada ocorreram frequentemente efeitos indesejáveis do foro respiratório, que podem estar relacionados com as infeções oportunistas (IOs) na população com SIDA. Após a administração de doxorrubicina lipossomal peguilada observam-se infeções oportunistas em doentes com SK, as quais são frequentemente observadas em doentes com imunodeficiência induzida pelo VIH. As IOs observadas com maior frequência nos estudos clínicos foram candidíase, citomegalovírus, herpes simplex, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e complexo *Mycobacterium avium*.

Toxicidade Cardíaca

A terapêutica com doxorrubicina em doses cumulativas totais > 450 mg/m² ou em doses mais baixas para doentes com fatores de risco cardíaco, está associada a um aumento da incidência de insuficiência cardíaca congestiva. As biópsias endomiocárdicas de nove de dez doentes com SK-SIDA, tratados com doses cumulativas de doxorrubicina lipossomal peguilada superiores a 460 mg/m², não revelam quaisquer sinais de cardiomiopatia induzida pelas antraciclina. A dose recomendada de doxorrubicina lipossomal peguilada em doentes com SK-SIDA é de 20 mg/m², administrada em intervalos de duas a três semanas. A dose cumulativa que poderia suscitar preocupações relacionadas com a cardiotoxicidade nestes doentes com SK-SIDA (> 400 mg/m²) requereria mais de 20 cursos terapêuticos com doxorrubicina lipossomal peguilada durante um período de 40 a 60 semanas.

Adicionalmente, foram realizadas biópsias endomiocárdicas em 8 doentes com tumores sólidos submetidos a doses cumulativas de antraciclina de 509 mg/m² – 1.680 mg/m². Foi atribuído um intervalo de pontuações de cardiotoxicidade de Billingham de graus 0-1,5. Estas pontuações são compatíveis com uma toxicidade cardíaca nula ou ligeira.

No ensaio principal de Fase III *versus* a doxorrubicina, 58/509 (11,4 %) doentes aleatorizados (10 tratados com doxorrubicina lipossomal peguilada numa dose de 50 mg/m²/intervalos de 4 semanas *versus* 48 tratados com doxorrubicina numa dose de 60 mg/m²/intervalos de 3 semanas) correspondiam aos critérios definidos no protocolo para a toxicidade cardíaca durante o tratamento e/ou seguimento. A toxicidade cardíaca foi definida como uma diminuição de 20 ou mais pontos em relação ao nível inicial se a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em repouso se mantivesse no intervalo normal, ou uma diminuição de 10 ou mais pontos se a FEVE fosse anormal (menor que o limite normal mínimo). Nenhum dos 10 doentes a receber doxorrubicina lipossomal peguilada que demonstraram toxicidade cardíaca pelos critérios da FEVE desenvolveu sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Em contraste, 10 dos 48 doentes que receberam doxorrubicina que demonstraram toxicidade cardíaca pelos critérios da FEVE também desenvolveram sinais e sintomas de ICC.

Em doentes com tumores sólidos, incluindo um subconjunto de doentes com cancro da mama e do ovário, tratados com um regime posológico de 50 mg/m²/ciclo, com doses cumulativas totais de antraciclina até 1.532 mg/m², foi observada uma reduzida incidência de casos de disfunção cardíaca clinicamente significativa. Em 418 doentes tratados com doxorrubicina lipossomal peguilada num regime posológico de 50 mg/m²/ciclo, e com uma determinação da FEVE no início e, pelo menos uma vez no decurso do período de acompanhamento, as quais foram avaliadas por *scan* MUGA, 88 doentes tinham sido submetidos a uma dose cumulativa de antraciclina > 400 mg/m², um nível de exposição associado a um risco aumentado de toxicidade cardiovascular com a doxorrubicina convencional. Somente 13 destes 88 doentes (15 %) registaram, pelo menos, uma alteração clinicamente significativa da sua FEVE, definida como um valor da FEVE inferior a 45 % ou uma redução de, pelo menos, 20 pontos em relação aos valores iniciais. Para além disso, apenas 1 doente (dose cumulativa de antraciclina de 944 mg/m²) suspendeu o tratamento em estudo devido a sintomatologia clínica

característica de insuficiência cardíaca congestiva.

Fenómeno de radiorreativação

Durante a administração de doxorubicina lipossomal peguilada foi observada pouco frequentemente a reativação de reações cutâneas devidas a radioterapia prévia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda com cloridrato de doxorubicina agrava os efeitos tóxicos de mucosite, leucopenia e trombocitopenia. O tratamento da sobredosagem aguda do doente com mielossupressão grave consiste em hospitalização, antibioterapia, transfusões de plaquetas e de granulócitos e tratamento sintomático da mucosite.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes citotóxicos (antraciclina e substâncias relacionadas), código ATC: L01DB01.

Mecanismo de ação

O princípio ativo é o cloridrato de doxorubicina, um antibiótico citotóxico do grupo das antraciclina, obtido a partir do *Streptomyces peuceitius* var. *caesius*.

Desconhece-se qual é o mecanismo exato da atividade anti-tumoral da doxorubicina. Pensa-se, genericamente, que a inibição do ADN, ARN e síntese proteica é responsável pela maior parte dos efeitos citotóxicos. Este facto resulta, provavelmente, da intercalação da antraciclina entre os pares das bases adjacentes da dupla hélice do ADN, impedindo o seu desenrolamento para replicação.

Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio aleatorizado de Fase III da doxorubicina peguilada lipossómica *versus* doxorubicina em doentes com cancro da mama metastizado foi completado em 509 doentes. O objetivo especificado no protocolo de demonstrar a não-inferioridade entre doxorubicina peguilada lipossómica e doxorubicina foi alcançado, tendo o risco relativo (RR) para a sobrevivência livre de progressão (SLP) sido de 1,00 (intervalo de confiança [IC] de 95% para RR=0,82 – 1,22). O RR do tratamento para a SLP quando ajustado para as variáveis de prognóstico foi consistente com a SLP para a população ITT.

A análise primária da toxicidade cardíaca demonstrou que o risco de desenvolvimento de um evento cardíaco como função da dose cumulativa de antraciclina era significativamente mais baixo com doxorubicina lipossomal peguilada do que com doxorubicina (RR=3,16, $p < 0,001$). Em doses cumulativas superiores a 450 mg/m² não ocorreram acontecimentos cardíacos com a doxorubicina lipossomal peguilada.

Um estudo comparativo da fase III de doxorubicina lipossomal peguilada *versus* topotecano em doentes com cancro do epitélio do ovário, após a falência da quimioterapia da primeira linha baseada em platinum, foi completado em 474 doentes. Houve um benefício na sobrevivência global (SG) para as doentes tratadas com doxorubicina lipossomal peguilada sobre as doentes tratadas com topotecano, tal como indicado pelo risco relativo (RR) de 1,216 (IC 95 %: 1,000; 1,478), $p=0,050$. As taxas de sobrevivência aos 1, 2 e 3 anos foram respetivamente 56,3 %, 34,7 % e 20,2 % com doxorubicina lipossomal peguilada, em comparação com 54,0 %, 23,6 % e 13,2 % com topotecano.

Para o subgrupo de doentes com doença sensível ao platinum a diferença foi superior: RR de 1,432 (IC 95 %: 1,066; 1,923), $p=0,017$. As taxas de sobrevivência aos 1, 2 e 3 anos foram respetivamente 74,1 %, 51,2 % e 28,4 % com doxorrubicina lipossomal peguilada, em comparação com 66,2 %, 31,0 % e 17,5 % com topotecano.

Os tratamentos foram semelhantes no subgrupo de doentes com doença refratária ao platinum: RR de 1,069 (IC 95 %: 0,823; 1,387), $p=0,618$. As taxas de sobrevivência aos 1, 2 e 3 anos foram respetivamente 41,5 %, 21,1 % e 13,8 % com doxorrubicina lipossomal peguilada, em comparação com 43,2 %, 17,2 % e 9,5 % com topotecano.

Um estudo aleatorizado, de grupos paralelos, aberto e multicêntrico de fase III que comparou a segurança e eficácia da terapêutica combinada de doxorrubicina lipossomal peguilada e bortezomib com bortezomib em monoterapia, em doentes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos 1 tratamento prévio e que não progrediram enquanto receberam terapêutica baseada em antraciclinas, foi conduzido em 646 doentes. Verificou-se uma melhoria significativa no objetivo primário relativo ao tempo até à progressão (TP) para doentes tratados com terapêutica combinada com doxorrubicina lipossomal peguilada e bortezomib em comparação com doentes tratados com bortezomib em monoterapia como indicado pela diminuição do risco (DR) de 35 % (95 % CI: 21-47 %), $p < 0,0001$, baseado em 407 acontecimentos de TP. A mediana do TP foi de 6,9 meses para os doentes tratados com bortezomib em monoterapia em comparação com os 8,9 meses para os doentes tratados com terapêutica combinada com doxorrubicina lipossomal peguilada e bortezomib. Uma análise interina definida pelo protocolo (baseada em 249 acontecimentos de TP) conduziu à interrupção precoce do estudo para a eficácia. Esta análise interina mostrou uma diminuição do risco do TP de 45 % (95 % CI: 29-57 %), $p < 0,0001$. A mediana do TP foi de 6,5 meses para os doentes tratados com bortezomib em monoterapia em comparação com os 9,3 meses para os doentes com terapêutica combinada com doxorrubicina lipossomal peguilada e bortezomib. Estes resultados, embora não amadurecidos, constituem a análise final definida pelo protocolo. A análise final da sobrevivência global (SG), realizada após uma mediana de seguimento de 8,6 anos, não demonstrou diferenças significativas na SG entre os dois braços de tratamento. A mediana de SG foi de 30,8 meses (IC 95%: 25,2-36,5 meses) para os doentes que receberam bortezomib em monoterapia e 33,0 meses (IC 95%: 28,9-37,1 meses) para os doentes tratados com terapêutica combinada com doxorrubicina lipossomal peguilada e bortezomib.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A doxorrubicina lipossomal peguilada é uma formulação lipossómica peguilada do cloridrato de doxorrubicina, que se mantém um longo tempo em circulação. Os lipossomas peguilados contêm, na sua superfície, segmentos enxertados do polímero hidrofílico metoxipolietilenoglicol (MPEG). Estes grupos lineares de MPEG estendem-se a partir da superfície lipossómica, criando uma camada de revestimento que reduz as interações entre a membrana lipídica de camada dupla e os componentes do plasma. Este mecanismo permite aos lipossomas da doxorrubicina lipossomal peguilada manterem-se em circulação durante períodos prolongados. Os lipossomas peguilados são suficientemente pequenos (diâmetro médio de aproximadamente 100 nm) para passarem intactos (extravasamento) através dos vasos sanguíneos lesados, que irrigam os tumores. Foi comprovada a penetração dos lipossomas peguilados através dos vasos sanguíneos e a sua entrada e acumulação nas células tumorais em ratinhos com carcinomas do cólon C-26 e em ratinhos transgénicos com lesões semelhantes ao SK. Os lipossomas peguilados possuem também uma matriz lipídica de reduzida permeabilidade e um sistema tampão aquoso interno que se combinam para manter o cloridrato de doxorrubicina encapsulado durante o tempo de permanência dos lipossomas em circulação.

A farmacocinética plasmática da doxorrubicina lipossomal peguilada, no ser humano, difere significativamente da referida na literatura em relação a preparações padrão de cloridrato de doxorrubicina. Em doses mais baixas ($10 \text{ mg/m}^2 - 20 \text{ mg/m}^2$), a doxorrubicina lipossomal peguilada evidenciou uma farmacocinética linear. Nos limites posológicos de $10 \text{ mg/m}^2 - 60 \text{ mg/m}^2$, a doxorrubicina lipossomal peguilada revelou uma farmacocinética não linear. O cloridrato de doxorrubicina padrão apresenta uma extensa distribuição tecidular (volume de distribuição $700 \text{ a } 1.100 \text{ l/m}^2$) e uma rápida depuração ($24 \text{ a } 73 \text{ l/h/m}^2$). O perfil farmacocinético da doxorrubicina

lipossomal peguilada, pelo contrário, indica que a maior parte do fármaco se confina ao volume do líquido vascular e que a depuração de doxorubicina do sangue depende do transportador lipossómico. A doxorubicina entra em atividade após a passagem dos lipossomas para o espaço extravascular e a sua penetração no compartimento tecidual.

Em doses equivalentes, a concentração plasmática e os valores da AUC da doxorubicina lipossomal peguilada, que representam a maior parte do cloridrato de doxorubicina lipossomal peguilada (contendo 90 a 95 % da doxorubicina determinada) são significativamente superiores aos atingidos com preparações de cloridrato de doxorubicina padrão.

A doxorubicina lipossomal peguilada não deve ser utilizada permutavelmente com outras formulações de cloridrato de doxorubicina.

Farmacocinética populacional

A farmacocinética da doxorubicina lipossomal peguilada foi avaliada em 120 doentes que participaram em 10 ensaios clínicos diferentes utilizando a abordagem da farmacocinética da população. A farmacocinética da doxorubicina lipossomal peguilada nos limites posológicos de 10 mg/m² a 60 mg/m² foi melhor descrita como um modelo não linear de dois compartimentos com uma entrada de ordem zero e uma eliminação de Michaelis-Menten. A depuração intrínseca média da doxorubicina foi de 0,030 l/h/m² (limites de 0,008 a 0,152 l/h/m²) e o volume de distribuição central médio foi de 1,93 l/m² (limites de 0,96 – 3,85 l/m²), aproximando-se do volume plasmático. A semivida aparente variou entre 24 – 231 horas, sendo em média de 73,9 horas.

Doentes com cancro da mama

A farmacocinética da doxorubicina lipossomal peguilada avaliada em 18 doentes com carcinoma mamário, foi semelhante à farmacocinética determinada numa população de maiores dimensões, incluindo 120 doentes com vários cancros. A depuração intrínseca média foi de 0,016 l/h/m² (limites de 0,008 - 0,027 l/h/m²) e o volume de distribuição central médio foi de 1,46 l/m² (limites de 1,10 – 1,64 l/m²). A semivida aparente média foi de 71,5 horas (limites de 45,2 – 98,5 horas).

Doentes com cancro do ovário

A farmacocinética da doxorubicina lipossomal peguilada avaliada em 11 doentes com carcinoma do ovário, foi semelhante à farmacocinética determinada numa população de maiores dimensões, incluindo 120 doentes com vários cancros. A depuração intrínseca média foi de 0,021 l/h/m² (limites 0,009 – 0,041 l/h/m²) e o volume de distribuição central médio foi de 1,95 l/m² (limites de 1,67 – 2,40 l/m²). A semivida aparente média foi de 75,0 horas (limites de 36,1 – 125 horas).

Doentes com SK associada a SIDA

A farmacocinética plasmática da doxorubicina lipossomal peguilada foi avaliada em 23 doentes com SK que receberam doses únicas de 20 mg/m², administradas numa perfusão durante 30 minutos. No Quadro 10 apresentam-se os parâmetros farmacocinéticos da doxorubicina lipossomal peguilada (representando essencialmente cloridrato de doxorubicina lipossómico peguilado e níveis baixos de cloridrato de doxorubicina não encapsulado), observados após a administração de doses de 20 mg/m².

Quadro 10. Parâmetros farmacocinéticos em doentes com SK-SIDA tratados com doxorubicina lipossomal peguilada

	Média ± erro padrão
Parâmetro	20 mg/m ² (n=23)
Concentração plasmática máxima* (µg/ml)	8,34 ± 0,49
Depuração plasmática (l/h/m ²)	0,041 ± 0,004
Volume de distribuição (l/m ²)	2,72 ± 0,120
AUC (µg/ml•h)	590,00 ± 58,7
Semivida λ ₁ (horas)	5,2 ± 1,4
Semivida λ ₂ (horas)	55,0 ± 4,8

* Determinada no fim de uma perfusão de 30 minutos

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de doses repetidas realizados em animais, o perfil de toxicidade da doxorubicina lipossomal peguilada parece ser semelhante ao descrito no ser humano tratado com perfusões prolongadas de cloridrato de doxorubicina padrão. Com doxorubicina lipossomal peguilada, a encapsulação do cloridrato de doxorubicina nos lipossomas peguilados determina que estes efeitos possuam diferentes intensidades:

Cardiotoxicidade

Os estudos realizados no coelho demonstraram que a cardiotoxicidade de doxorubicina lipossomal peguilada é reduzida em comparação com as preparações de cloridrato de doxorubicina convencionais.

Toxicidade cutânea

Nos estudos efetuados após a administração repetida de doxorubicina lipossomal peguilada, no rato e cão, observaram-se processos inflamatórios cutâneos graves e formação de úlceras com as doses clinicamente relevantes. No estudo realizado no cão, a ocorrência e gravidade destas lesões diminuíram reduzindo a dose ou prolongando os intervalos entre as doses. Foram igualmente observadas lesões dérmicas semelhantes, descritas como eritrodisestesia palmo-plantar, em doentes submetidos a perfusões intravenosas prolongadas (ver secção 4.8).

Resposta anafilatoide

No decurso dos estudos toxicológicos com doses repetidas, realizados no cão, após a administração de lipossomas peguilados (placebo), observou-se uma resposta aguda caracterizada por hipotensão, palidez das membranas mucosas, salivação, emese e períodos de hiperatividade seguidos de hipoatividade e letargia. Foi igualmente observada uma resposta semelhante, embora menos grave, em cães tratados com doxorubicina lipossomal peguilada e com doxorubicina padrão.

O grau da resposta hipotensiva diminuiu com um tratamento prévio com anti-histamínicos. No entanto, a resposta não colocou em risco a vida dos animais, os quais recuperaram rapidamente após a suspensão do tratamento.

Toxicidade local

Os estudos de tolerância subcutânea indicam que a doxorubicina lipossomal peguilada, ao contrário do cloridrato de doxorubicina padrão, provoca irritação local ligeira ou lesão tecidual após um eventual extravasamento.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Embora não tenham sido realizados estudos com doxorubicina lipossomal peguilada, o cloridrato de doxorubicina, o princípio farmacologicamente ativo da doxorubicina lipossomal peguilada, é mutagénico e carcinogénico. Os lipossomas de placebo peguilados não são mutagénicos nem genotóxicos.

Toxicidade reprodutiva

A doxorubicina lipossomal peguilada provocou atrofia ovárica e testicular ligeira a moderada, no ratinho, após uma dose única de 36 mg/kg. No rato, foi comprovada redução do peso testicular e hipospermia após a administração de doses repetidas $\geq 0,25$ mg/kg/dia e, no cão, foi observada degenerescência difusa dos túbulos seminíferos e marcada diminuição da espermatogénese após doses repetidas de 1 mg/kg/dia (ver secção 4.6).

Nefrotoxicidade

Um estudo demonstrou que a doxorubicina lipossomal peguilada numa dose intravenosa única superior ao dobro da dose clínica, produz toxicidade renal em macacos. Tem sido observada toxicidade renal em ratos e coelhos, mesmo com doses únicas mais baixas de cloridrato de doxorubicina. Uma vez que a avaliação da base de dados de segurança pós-comercialização da doxorubicina lipossomal peguilada não sugeriu um potencial nefrotóxico significativo da doxorubicina lipossomal peguilada, estes resultados em macacos poderão não ter relevância na

avaliação do risco para o doente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sal de sódio do N-(carbonil-metoxi-poli(etilenoglicol-2000)1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-Fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE)
Fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC)
Colesterol
Sulfato de amónio (E517)
Sacarose (E473)
Histidina
Ácido clorídrico concentrado (E507) (para ajuste de pH)
Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

18 meses.

Após diluição:

- A estabilidade química e física durante a utilização verifica-se durante 24 horas entre 2°C e 8°C.
- De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso contrário a responsabilidade do tempo de conservação durante a utilização e das condições que precedem a utilização é do utilizador, não devendo ultrapassar as 2 horas entre os 2°C e 8°C.
- Os frascos para injetáveis parcialmente consumidos têm de ser rejeitados.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I com rolha de bromobutilo siliconado de cor cinzenta e vedante de alumínio, contendo um volume administrável de 10 ml (20 mg) ou 25 ml (50 mg).

ZOLSKETIL pegylated liposomal é fornecido em embalagens unitárias ou de dez unidades de frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não utilizar o produto que apresente sinais de precipitação ou quaisquer outras partículas em suspensão.

É necessário adotar medidas de precaução durante o manuseamento da dispersão de ZOLSKETIL pegylated liposomal, sendo indispensável o uso de luvas. Nos casos em que ZOLSKETIL pegylated liposomal entra em contacto com a pele ou as mucosas deve proceder-se à sua eliminação, lavando imediata e cuidadosamente com água e sabão. ZOLSKETIL pegylated liposomal tem de ser manuseado e eliminado com o mesmo cuidado seguido em relação a qualquer outro medicamento antineoplásico e de acordo com os requisitos locais.

Determinar a dose de ZOLSKETIL pegylated liposomal a administrar (com base na dose recomendada e na área de superfície corporal do doente). Extrair para uma seringa estéril o volume apropriado de ZOLSKETIL pegylated liposomal. É necessário cumprir rigorosamente a técnica asséptica visto que ZOLSKETIL pegylated liposomal não contém quaisquer agentes conservantes ou bacteriostáticos. Antes da administração, diluir a dose apropriada de ZOLSKETIL pegylated liposomal numa solução para perfusão intravenosa de glucose de 50 mg/ml (5%). Com doses < 90 mg, diluir ZOLSKETIL pegylated liposomal em 250 ml e com doses ≥ 90 mg, diluir ZOLSKETIL pegylated liposomal em 500 ml. Este volume pode ser perfundido durante 60 ou 90 minutos, conforme indicado em secção 4.2.

A utilização de qualquer outro diluente para além da solução para perfusão intravenosa de glucose de 50 mg/ml (5%) ou a presença de qualquer agente bacteriostático, como o álcool benzílico, pode provocar precipitação de ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Recomenda-se a ligação do sistema de perfusão de ZOLSKETIL pegylated liposomal a uma porta lateral de um sistema de perfusão intravenosa de glucose de 50 mg/ml (5%). A perfusão pode ser administrada através de uma veia periférica. Não utilizar filtros no sistema de perfusão.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039, Barcelona,
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1629/001
EU/1/22/1629/002
EU/1/22/1629/003
EU/1/22/1629/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de maio de 2022.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, Pabianice 95-200, Polónia

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road, Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se as datas de apresentação de um PGR e da atualização do RCM coincidirem, eles podem ser apresentados na mesma altura.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR 20 mg/10 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersão para perfusão
cloridrato de doxorrubicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal contém 2 mg de cloridrato de doxorrubicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja hidrogenada, sal de sódio do N-(carbonil-metoxi-poli(etilenoglicol-2000)1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE), colesterol, sulfato de amônio, histidina, sacarose, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis
10 frascos para injetáveis
20 mg/10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não utilizar permutavelmente com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Citotóxico

Os frascos para injetáveis parcialmente utilizados devem ser eliminados.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1629/001 (1 frasco para injetáveis)

EU/1/22/1629/002 (10 frascos para injetáveis)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR 50 mg/25 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersão para perfusão
cloridrato de doxorrubicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal contém 2 mg de cloridrato de doxorrubicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: fosfatidilcolina de soja hidrogenada, sal de sódio do N-(carbonil-metoxi-polietilenoglicol-2000)1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE), colesterol, sulfato de amônio, histidina, sacarose, ácido clorídrico concentrado, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis
10 frascos para injetáveis
50 mg/25 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não utilizar permutavelmente com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Citotóxico

Os frascos para injetáveis parcialmente utilizados devem ser eliminados.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1629/003 (1 frasco para injetáveis)
EU/1/22/1629/004 (10 frascos para injetáveis)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS - 20 mg/10 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado estéril
cloridrato de doxorubicina
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg/10 ml

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

(RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS) 50 mg/25 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado estéril
cloridrato de doxorrubicina
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/25 ml

6. OUTROSS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ZOLSKETIL pegylated liposomal 2 mg/ml concentrado para dispersão para perfusão cloridrato de doxorrubicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ZOLSKETIL pegylated liposomal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ZOLSKETIL pegylated liposomal
3. Como utilizar ZOLSKETIL pegylated liposomal
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ZOLSKETIL pegylated liposomal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ZOLSKETIL pegylated liposomal e para que é utilizado

ZOLSKETIL pegylated liposomal é um agente antitumoral.

ZOLSKETIL pegylated liposomal é utilizado no tratamento do cancro da mama em doentes em risco de sofrer de problemas do coração. ZOLSKETIL pegylated liposomal é também utilizado no tratamento do cancro do ovário. É usado para matar as células cancerosas, reduzir o tamanho do tumor, atrasar o crescimento do tumor e prolongar a sua sobrevivência.

ZOLSKETIL pegylated liposomal é igualmente utilizado em associação com outro medicamento, o bortezomib, no tratamento do mieloma múltiplo (um cancro do sangue) em doentes que receberam pelo menos 1 tratamento prévio.

ZOLSKETIL pegylated liposomal destina-se também a melhorar o seu sarcoma de Kaposi, permitindo ainda obter o aplanamento, o empalidecimento e mesmo a redução do tamanho do cancro. Pode também contribuir para melhorar ou fazer desaparecer outros sintomas do sarcoma de Kaposi, tal como o inchaço à volta do tumor.

ZOLSKETIL pegylated liposomal contém um medicamento que é capaz de interagir com as células de modo a matar seletivamente as células cancerosas. O cloridrato de doxorrubicina contido no ZOLSKETIL pegylated liposomal está encerrado em minúsculas esferas designadas por lipossomas peguilados, que ajudam a transportar o fármaco da circulação sanguínea para o tecido canceroso e não para o tecido normal saudável.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ZOLSKETIL pegylated liposomal

Não utilize ZOLSKETIL pegylated liposomal

- se tem alergia ao cloridrato de doxorrubicina, ao amendoim ou a soja, ou a outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Deve informar o seu médico se tiver alguma destas situações:

- se recebe qualquer tratamento para doença do coração ou doença do fígado;

- se é diabético, porque ZOLSKETIL pegylated liposomal contém açúcar o que poderá requerer o ajuste do seu tratamento para a diabetes;
- se tem sarcoma de Kaposi e se foi submetido a cirurgia para extração do baço;
- se notar o aparecimento de inflamação, descoloração ou algum desconforto na boca.
- se tem uma medula óssea que não produz suficientes células do sangue
- se tem um cancro no qual a medula óssea produz células do sangue anormais
- se tem uma erupção da pele vermelha, macular e dolorosa
- se tem fugas de fluidos ou medicamentos vesicantes da veia para os tecidos circundantes
- se tem a síndrome mão-pé (vermelhidão, inchaço e formação de bolhas [uma bolsa de líquido entre as camadas superiores da pele] nas palmas das mãos e plantas dos pés).

Estratégias para evitar e tratar a síndrome mão-pé incluem:

- mergulhar as mãos e/ou pés em bacias contendo água fria, sempre que possível (por ex., enquanto vê televisão, lê ou ouve rádio);
- manter as mãos e pés destapados (sem luvas, meias, etc.);
- manter-se em locais frescos;
- tomar banhos de água fria durante o tempo quente;
- evitar a prática de exercícios físicos vigorosos suscetíveis de provocar traumatismos nos pés (por ex. *jogging*);
- evitar a exposição da pele a água muito quente (por ex. *jacuzzis*, saunas);
- evitar usar sapatos muito apertados ou de salto alto.

Piridoxina (Vitamina B6):

- a vitamina B6 pode ser adquirida sem receita médica.
- tome 50-150 mg por dia logo aos primeiros sinais de vermelhidão ou de sensação de picadas.

Os casos de doença pulmonar intersticial (DPI) foram observados em doentes sob tratamento com doxorrubicina lipossômica peguilada, incluindo casos fatais. Os sintomas de doença pulmonar intersticial são tosse e falta de ar, por vezes com febre, que não são provocadas por atividade física. Procure ajuda médica de imediato, caso tenha sintomas que possam ser sinais de doença pulmonar intersticial.

Crianças e adolescentes

ZOLSKETIL pegylated liposomal não deve ser utilizado em crianças e adolescentes, porque não se sabe de que forma o medicamento os irá afetar.

Outros medicamentos e ZOLSKETIL pegylated liposomal

Informe o seu médico ou farmacêutico

- se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica;
- sobre quaisquer outros tratamentos para o cancro que esteja ou tenha estado a tomar, uma vez que é necessário um cuidado especial com tratamentos que reduzem o número de glóbulos brancos, porque isto pode provocar uma redução adicional no número de glóbulos brancos. Se tiver dúvidas quanto aos tratamentos a que foi submetido ou qualquer doença que tenha sofrido, discuta estes aspetos com o seu médico.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Uma vez que a substância ativa, cloridrato de doxorrubicina, contida no ZOLSKETIL pegylated liposomal pode provocar malformações congénitas, é importante informar o seu médico se pretende engravidar.

As mulheres têm de evitar engravidar e utilizar contraceção enquanto estiverem a tomar ZOLSKETIL pegylated liposomal e durante oito meses após terminar o tratamento com ZOLSKETIL pegylated liposomal. Os homens têm de utilizar contraceção enquanto estiverem a ser tratados com ZOLSKETIL pegylated liposomal e no período de seis meses após terminar o tratamento com ZOLSKETIL pegylated liposomal, de modo a não engravidar a respetiva parceira.

Dado que o cloridrato de doxorrubicina pode ser prejudicial para os lactantes, as mulheres têm de deixar de amamentar antes de iniciar o tratamento com ZOLSKETIL pegylated liposomal. Os especialistas em saúde recomendam que, em quaisquer circunstâncias, as mulheres infetadas com VIH não devem amamentar, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza veículos nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas se se sentir cansado ou sonolento devido ao tratamento com ZOLSKETIL pegylated liposomal.

ZOLSKETIL pegylated liposomal contém óleo de soja e sódio

ZOLSKETIL pegylated liposomal contém óleo de soja. Se é alérgico ao amendoim ou a soja, não utilize este medicamento.

ZOLSKETIL pegylated liposomal contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal é uma formulação única. Não pode ser utilizado, permutavelmente, com outras formulações de cloridrato de doxorrubicina.

Qual a quantidade de ZOLSKETIL pegylated liposomal que é administrada

Se está a ser tratado devido a cancro da mama ou do ovário, ZOLSKETIL pegylated liposomal ser-lhe-á administrado numa dose de 50 mg por metro quadrado da sua área corporal (com base na sua altura e peso). A dose é repetida a intervalos de 4 semanas desde que a doença não progrida e consiga tolerar o tratamento.

Se está a ser tratado para o mieloma múltiplo, e já recebeu pelo menos 1 tratamento prévio, ZOLSKETIL pegylated liposomal será administrado numa dose de 30 mg por metro quadrado da sua superfície corporal (baseada na sua altura e no seu peso) numa perfusão de 1 hora no dia 4 do regime de 3 semanas de bortezomib, imediatamente após a perfusão de bortezomib. A dose é repetida desde que responda satisfatoriamente e tolere o tratamento.

Se está a ser tratado devido a sarcoma de Kaposi, ZOLSKETIL pegylated liposomal ser-lhe-á administrado numa dose de 20 mg por metro quadrado da sua área corporal (com base na sua altura e peso). A dose é repetida em intervalos de 2 a 3 semanas durante 2–3 meses e, em seguida, sempre que for necessário para manter as melhoras da sua doença.

De que forma é administrado o ZOLSKETIL pegylated liposomal

ZOLSKETIL pegylated liposomal ser-lhe-á administrado pelo seu médico numa veia gota-a-gota (por perfusão). Dependendo da dose e da indicação, a perfusão poderá demorar desde 30 minutos até mais de uma hora (i.e., 90 minutos).

Se utilizar mais ZOLSKETIL pegylated liposomal do que deveria

A sobredosagem aguda agrava os efeitos indesejáveis como feridas na boca ou diminuições do número de glóbulos brancos e plaquetas no sangue. O tratamento consiste em administração de antibióticos, transfusões de plaquetas, utilização de fatores que estimulam a produção de glóbulos brancos e tratamento sintomático das feridas na boca.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Durante a perfusão de ZOLSKETIL pegylated liposomal podem ocorrer as seguintes reações:

- reação alérgica grave que pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta; dificuldade em engolir ou em respirar; erupção na pele com comichão (urticária)
- vias respiratórias inflamadas e estreitas nos pulmões, causando tosse, pieira ou falta de ar (asma)
- rubor, sudorese, calafrios ou febre
- dor ou desconforto no peito
- dor nas costas
- pressão arterial alta ou baixa
- batimento cardíaco acelerado
- crises (convulsões)

Pode ocorrer fuga do líquido de injeção das veias para os tecidos sob a pele. Se sentir picadas ou dor enquanto lhe está a ser administrada uma dose de ZOLSKETIL pegylated liposomal, informe imediatamente o seu médico.

O seu médico deve ser contactado imediatamente se algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves forem observados:

- tiver febre, sentir-se cansado ou se tiver sinais de nódos negros ou sangramento (muito frequente)
- vermelhidão, inchaço, descamação ou sensibilidade, principalmente nas mãos ou nos pés (síndrome “mão-pé”). Estes efeitos têm sido observados muito frequentemente e, por vezes, são graves. Em casos graves, estes efeitos podem interferir com certas atividades diárias, e podem persistir durante 4 semanas ou mais antes da sua resolução completa. O seu médico pode decidir atrasar o início e/ou reduzir a dose do tratamento seguinte (ver Estratégias para evitar e tratar a síndrome mão-pé, abaixo)
- feridas na boca, diarreia grave, vômitos ou náuseas (muito frequentes)
- infeções (frequentemente), incluindo infeções pulmonares (pneumonia) ou infeções que podem afetar a sua visão
- estar com falta de ar (frequente)
- dor de estômago grave (frequente)
- fraqueza extrema (frequente)
- reação alérgica grave que pode incluir inchaço da face, lábios, boca, língua ou garganta; dificuldade em engolir ou em respirar; erupção na pele com comichão (urticária) (pouco frequente)
- paragem cardíaca (o coração pára de bater); insuficiência cardíaca, na qual o coração não bombeia sangue suficiente para o resto do corpo, o que faz com que sintam falta de ar ou as pernas inchadas (pouco frequente)
- um coágulo de sangue que se move até ao pulmão, causando dor no peito e faz com que sintam falta de ar (pouco frequente)
- inchaço, calor, ou sensibilidade nos tecidos moles da sua perna, por vezes com dor que agrava quando está de pé ou caminha (raro)
- erupções na pele graves ou potencialmente fatais com bolhas e descamação da pele, particularmente à volta da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (síndrome de Stevens-Johnson) ou por todo o corpo (necrólise epidérmica tóxica) (raro)

Outros efeitos indesejáveis

Entre as perfusões, poderá ocorrer o seguinte:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- redução do número de glóbulos brancos, que pode aumentar o risco de infeções. Em casos raros, ter o número de glóbulos brancos baixo pode causar infeções graves. Anemia (redução do número de glóbulos vermelhos) que pode provocar fadiga, e número de plaquetas diminuído, que pode aumentar o risco de hemorragia. É devido às potenciais alterações nas suas células sanguíneas que irá realizar análises regulares ao sangue.
- perda de apetite
- prisão de ventre

- erupções na pele, incluindo vermelhidão da pele, erupção alérgica da pele, erupção avermelhada ou saliente da pele
- perda de cabelo
- dor incluindo nos músculos e músculo do peito, articulações, braço ou perna
- sentir muito cansaço

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- infecções, incluindo infecções graves generalizadas em todo o corpo (sépsis), infecções pulmonares, infecções virais por herpes zoster (zona), um tipo de infecção bacteriana (infecção por complexo *Mycobacterium avium*), infecções do trato urinário, infecções fúngicas (incluindo candidíase e sapinhos da boca), infecção das raízes do cabelo, garganta infetada ou irritada, nariz, seios nasais ou garganta infetados (constipação)
- redução do número de um tipo de glóbulos brancos (neutrófilos), com febre
- perda de peso grave e perda muscular, água insuficiente no corpo (desidratação), níveis baixos de potássio, sódio, ou cálcio no sangue
- sentir confusão, ansiedade, depressão, dificuldade em dormir
- danos nos nervos que podem causar formigueiro, dormência, dor ou perda da sensação de dor, dor do nervo, sensação invulgar na pele (tal como formigueiro ou sensação de rastejamento sobre a pele), sensação ou sensibilidade diminuída, especialmente na pele
- alteração no paladar, dores de cabeça, sentir muita sonolência e pouca energia, sentir tonturas;
- inflamação dos olhos (conjuntivite)
- batimento cardíaco acelerado
- pressão arterial alta ou baixa, rubor
- falta de ar que pode ser causada pela atividade física, sangramento nasal, tosse
- revestimento do estômago ou tubo digestivo inflamados, úlceras (feridas) na boca, indigestão, dificuldade em engolir, dor na boca, boca seca
- problemas na pele, incluindo pele escamosa ou seca, vermelhidão da pele, bolhas ou úlceras (feridas) na pele, comichão, manchas escuras na pele
- sudção excessiva
- espasmos ou dores musculares
- dor incluindo os músculos, ossos ou costas
- dor ao urinar
- reação alérgica à perfusão do medicamento, estado gripal, calafrios, inflamação do revestimento das cavidades e passagens do corpo, tais como nariz, boca ou traqueia, sentir fraqueza, sentir um mal-estar geral, inchaço causado pela acumulação de líquidos no corpo, mãos, tornozelos ou pés inchados
- perda de peso

Quando ZOLSKETIL pegylated liposomal é utilizado sozinho, é possível que alguns destes efeitos ocorram menos e outros nem sequer ocorram.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- infecções virais por herpes simplex (herpes labial ou herpes genital), infecções fúngicas
- número baixo de todos os tipos de células sanguíneas, aumento do número de “plaquetas” (células que ajudam o sangue a coagular)
- reação alérgica
- níveis elevados de potássio no sangue, níveis baixos de magnésio no sangue
- dano no nervo afetando mais do que uma parte do corpo
- crises (convulsões), desmaio
- sensação desagradável ou dolorosa, especialmente ao toque, sentir sonolência
- visão turva, olhos lacrimejantes
- batimento cardíaco parece acelerado ou irregular (palpitações), doença do músculo cardíaco, danos cardíacos
- danos teciduais (necrose) no local de administração da injeção, veias inflamadas que causam inchaço e dor, sentir tonturas ao sentar ou ao levantar
- desconforto no peito
- flatulência, inflamação das gengivas (gengivite)

- problemas ou erupções na pele, incluindo pele escamosa ou descamativa, erupção alérgica da pele, úlcera (ferida) ou urticária, pele descolorada, mudança na cor natural (pigmento) da pele, pequenos pontos vermelhos ou roxos causados por um sangramento sob a pele, problemas de unhas, acne
- fraqueza muscular
- dor na mama
- irritação ou dor onde a injeção é administrada
- inchaço da face, temperatura corporal elevada
- sintomas (tais como inflamação, vermelhidão ou dor) reaparecem na parte do corpo onde recebeu radioterapia anteriormente ou onde sofreu um dano anterior pela injeção da quimioterapia na veia

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- infecções que ocorrem em pessoas com um sistema imunitário fraco
- redução do número de células sanguíneas produzidas na medula óssea
- inflamação da retina, que pode causar alterações na visão ou cegueira
- batimento cardíaco anormal, traçado cardíaco anormal no ECG (eletrocardiograma), podendo estar associado a um batimento cardíaco lento, problemas no coração que afetam o batimento e ritmo cardíaco, pele e mucosa com coloração azulada devido ao baixo nível de oxigênio no sangue
- alargamento dos vasos sanguíneos
- sensação de aperto na garganta
- língua dorida e inchada, úlcera (ferida) no lábio
- erupção cutânea com bolhas de líquido
- infecção vaginal, vermelhidão no escroto
- problemas com o revestimento das cavidades e passagens do corpo, tais como nariz, boca ou traqueia
- resultados anormais das análises ao sangue, aumento dos níveis de “creatinina” no sangue

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- cancro do sangue que se desenvolve rapidamente e que afeta as células do sangue (leucemia mielóide aguda), doença da medula óssea que afeta as células do sangue (síndrome mielodisplásica), cancro da boca ou lábio
- tosse e falta de ar, possivelmente acompanhadas de febre, que não são provocadas por atividade física (doença pulmonar intersticial)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ZOLSKETIL pegylated liposomal

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar.

Após diluição:

A estabilidade física e química durante a utilização verifica-se durante 24 horas entre 2°C e 8°C. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Caso contrário, a responsabilidade é do utilizador, não devendo ultrapassar normalmente as 24 horas entre os 2°C e 8°C. Os frascos para injetáveis parcialmente utilizados têm de ser eliminados.

Não utilize este medicamento se verificar sinais de precipitação ou quaisquer partículas em suspensão.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ZOLSKETIL pegylated liposomal

- A substância ativa é o cloridrato de doxorubicina. Um ml de ZOLSKETIL pegylated liposomal contém 2 mg de cloridrato de doxorubicina numa formulação lipossómica peguilada.
- Os outros componentes são fosfatidilcolina de soja hidrogenada, sal de sódio do N-(carbonil-metoxi-poli(etilenoglicol-2000)1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE), colesterol, sulfato de amónio, histidina, sacarose, ácido clorídrico concentrado (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis. Ver secção 2.

ZOLSKETIL pegylated liposomal: frascos para injetáveis que fornecem 10 ml (20 mg) ou 25 ml (50 mg).

Qual o aspeto de ZOLSKETIL pegylated liposomal e conteúdo da embalagem

Este medicamento é uma dispersão translúcida, de cor vermelha cheia num frasco para injetáveis de vidro transparente. ZOLSKETIL pegylated liposomal encontra-se disponível como uma embalagem única ou embalagens de dez frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
Barcelona, 08039,
Espanha

Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50, Pabianice, 95-200
Polónia

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road, Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde (ver secção 3):

A solução de ZOLSKETIL pegylated liposomal tem de ser manuseada com precaução. É necessária a utilização de luvas. No caso de ZOLSKETIL pegylated liposomal entrar em contacto com a pele ou as mucosas, deve lavar imediatamente e com cuidado utilizando água abundante e sabão. ZOLSKETIL pegylated liposomal tem de ser manuseado e eliminado de forma análoga à adotada para outras substâncias anticancerosas.

Determine a dose de ZOLSKETIL pegylated liposomal a ser administrada (com base na dose recomendada e na área da superfície do corpo do doente). Transfira um volume apropriado de ZOLSKETIL pegylated liposomal para uma seringa estéril. É necessário observar, estritamente, uma técnica asséptica, visto que ZOLSKETIL pegylated liposomal não contém agentes conservantes ou bacteriostáticos. Antes da administração, diluir a dose apropriada de ZOLSKETIL pegylated liposomal numa solução para perfusão de glucose de 50 mg/ml (5%). Com doses < 90 mg, diluir ZOLSKETIL pegylated liposomal em 250 ml e, com doses ≥ 90 mg, diluir ZOLSKETIL pegylated liposomal em 500 ml.

Para reduzir ao mínimo o risco de reações à perfusão, a dose inicial é administrada a uma velocidade máxima de 1 mg/minuto. Caso não se observe qualquer reação à perfusão, as perfusões subsequentes de ZOLSKETIL pegylated liposomal podem ser administradas durante um período de 60 minutos.

No programa de ensaio no cancro da mama, foi permitida a modificação da perfusão para os doentes que evidenciavam uma reação à perfusão, da forma a seguir indicada: 5% da dose total foi perfundida lentamente, durante os primeiros 15 minutos. Se existia tolerância sem reação, a taxa de perfusão era duplicada durante os 15 minutos seguintes. Se existia tolerância, completava-se a perfusão durante a hora seguinte, para um tempo total de perfusão de 90 minutos.

Se o doente apresentar sintomas ou sinais precoces de uma reação à perfusão, tem de interromper-se imediatamente a perfusão, administrar a pré-medicação apropriada (anti-histamínico e/ou corticosteroide de ação rápida) e reiniciar o tratamento a uma velocidade mais lenta.

A utilização de qualquer outro diluente para além da solução para perfusão intravenosa de glucose de 50 mg/ml (5%) ou a presença de qualquer agente bacteriostático, como o álcool benzílico, pode provocar a precipitação do ZOLSKETIL pegylated liposomal.

Recomenda-se a ligação do sistema de perfusão de ZOLSKETIL pegylated liposomal a uma porta lateral de um sistema de perfusão intravenosa de glucose de 50 mg/ml (5%). A perfusão deve ser administrada através de uma veia periférica. Não utilizar filtros no sistema de perfusão.